

ANNÉE 1971

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SOULIER-DROUAULT Anne-Chantal
née le 4 Décembre 1942, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

19

ETUDE DE LA REPARTITION
DE L'ANTIGENE AUSTRALIE ET DE L'ANTICORPS CORRESPONDANT
DANS UNE POPULATION D'AFRIQUE DU NORD
(Province de KENITRA -Maroc)

Président : A. CORNET, Professeur

ANNÉE 19⁷¹
—

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SOULIER - DROUAULT Anne-Chantal
née le 4 Décembre 1942, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

19

ETUDE DE LA REPARTITION
DE L'ANTIGENE AUSTRALIE ET DE L'ANTICORPS CORRESPONDANT
DANS UNE POPULATION D'AFRIQUE DU NORD
(Province de KENITRA - Maroc)

Président : A. CORNET, Professeur

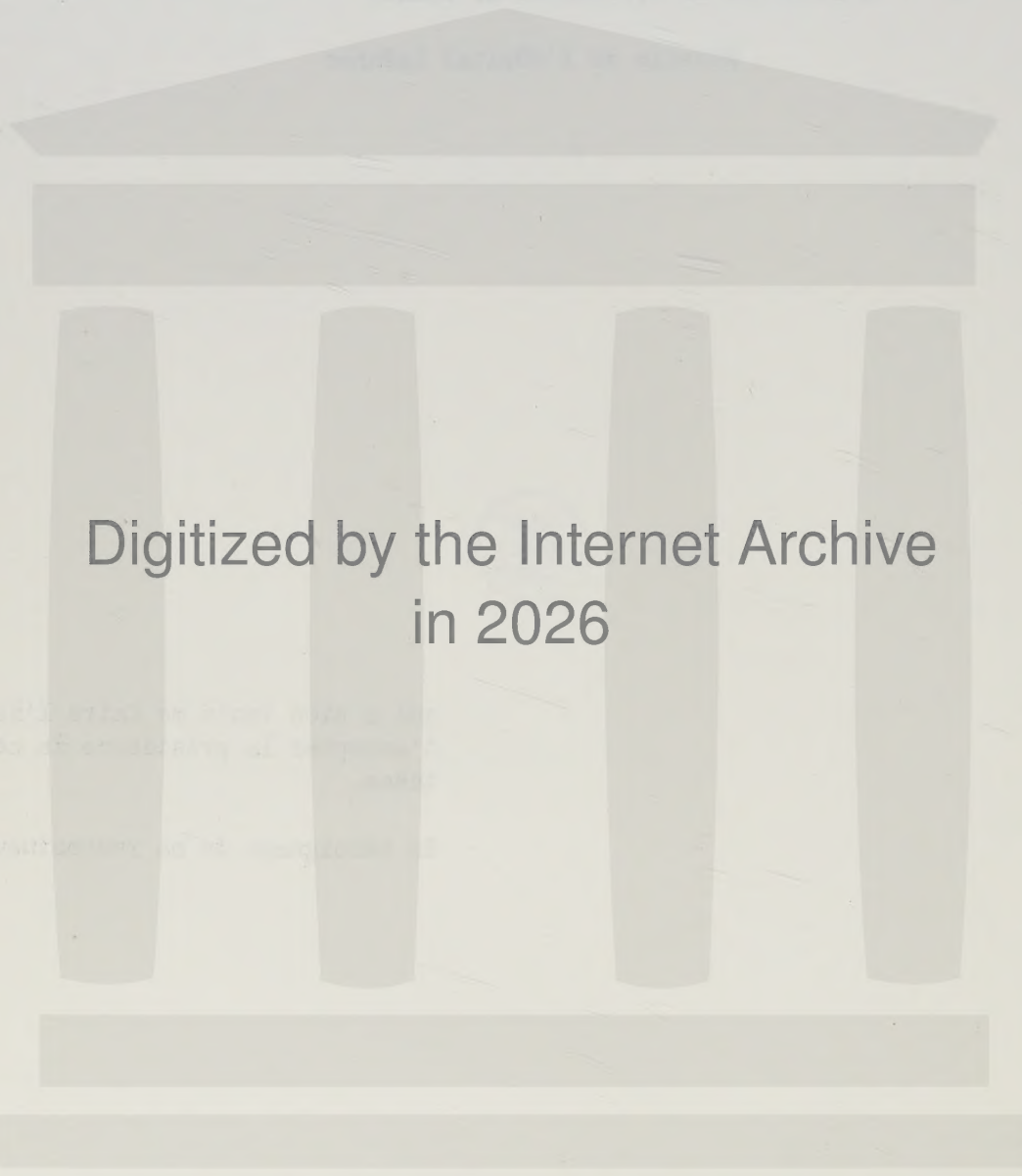


A Monsieur le Professeur A. CORNET

Médecin de l'Hôpital Laënnec

qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En témoignage de ma respectueuse admiration.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550410_0010

A Monsieur le Professeur J.-P. SOULIER

Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine,

qui m'a confié cette étude et m'a guidée
dans sa réalisation.

En témoignage de ma reconnaissance et
de mon profond attachement.

Au Personnel du Centre National de Transfusion Sanguine

et tout particulièrement à Madame A.-M. COURROUCÉ-PAUTY

et à Mademoiselle N. PILLARD

qui m'ont initiée aux techniques de
laboratoire.

Qu'elles soient assurées de toute ma
gratitude.

A Monsieur le Professeur DEMANGE

Chef du Service de Médecine de l'Hôpital Avicenne de Rabat

qui a bien voulu m'aider au cours de ce
travail,

A Monsieur le Professeur GUIGNARD,

Chef du Service de Pédiatrie de l'Hôpital Avicenne de Rabat,

A Monsieur le Professeur RAYNAUD

Chef du Service de Gastro-Entérologie de l'Hôpital Avicenne
de Rabat,

Avec toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BAUP,

A Monsieur le Docteur BENJELLOUN,

A Monsieur le Docteur J. LACOSTE,

Chefs de services de l'Hôpital Canterac de Kenitra,

A Monsieur le Docteur JACOB

Médecin du Centre de Santé de Kenitra,

qu'ils soient remerciés pour leur
précieuse collaboration.

Au Personnel infirmier du Centre de Santé et de l'Hôpital Canterac
de Kenitra,

en remerciement de sa sympathique
collaboration.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur FAUVERT

Monsieur le Professeur BILLET

Monsieur le Professeur KUSS

Monsieur le Professeur KREISS

Monsieur le Professeur BOUVIER

Monsieur le Professeur CORNET

Monsieur le Professeur MARCHE

Monsieur le Professeur ALAGILLE

Monsieur le Professeur HEWITT.

Qu'ils soient remerciés pour l'enseignement
qu'ils m'ont donné.

I N T R O D U C T I O N

Les hépatites à virus constituent actuellement, par leur fréquence et par leur extension croissante, un problème médical majeur.

Jusqu'à une date récente, on opposait les hépatites à virus A ou IH, d'incubation courte transmise par voie digestive, aux hépatites à virus B ou SH transmises par voie parentérale et d'incubation plus longue.

- Les tentatives d'isolement du virus ne progressaient que lentement et difficilement. Dans un très grand nombre de cas d'hépatite virale déclarée, il était impossible de préciser avec certitude le virus responsable (A ou B).

- Dans le cadre de la lutte contre la dissémination de la maladie, le dépistage des formes anictériques posait des problèmes difficilement solubles.

- Et surtout le dépistage des porteurs sains de virus tenait en échec tous les tests biologiques les plus sensibles.

- C'est dire combien la mise en évidence d'un antigène spécifi-

que du virus B de l'hépatite virale -c'est-à-dire l'Antigène Australie- représente un pas décisif dans la connaissance de cette affection et de son dépistage.

Nous avons pensé qu'il était intéressant d'étudier la fréquence de cet antigène dans une population du Maroc (province de Kenitra), chez des sujets atteints d'ictère et chez des sujets apparemment sains, et de les comparer aux résultats obtenus par d'autres auteurs. Il s'agit donc essentiellement d'une étude épidémiologique.

Dans un premier chapitre, nous retraçons l'histoire de l'antigène Australie en partant de sa découverte fortuite en 1964 par BLUMBERG et coll. de Philadelphie.

Pour ensuite exposer, dans un second chapitre, les méthodes d'étude, en particulier la méthode d'immuno-diffusion simple d'Ouchterlony que nous avons utilisée au Maroc, et la provenance des échantillons examinés.

Nous exposerons, dans un troisième chapitre, nos résultats:

- .d'abord chez les ictériques,
- .ensuite chez des sujets apparemment sains,
- .chez quelques sujets polytransfusés,
- .enfin chez des malades atteints de leptospirose ictéro-hémorragique.

Dans un quatrième chapitre, nous comparerons nos résultats à ceux de la littérature, ce qui nous permettra de juger de l'intérêt de la recherche de cet antigène.

C H A P I T R E I

H I S T O R I Q U E

Dès 1961, BLUMBERG et coll. de Philadelphie avaient remarqué dans le sérum de sujets ayant reçu de nombreuses transfusions, l'apparition d'anticorps spécifiques précipitant les β lipoprotéines sériques.

Ils étudiaient donc ce phénomène par la méthode d'immunodiffusion d'OUCHTERLONY, en utilisant comme source d'anticorps des sérums de polytransfusés (le plus souvent des hémophiles) qu'ils mettaient à diffuser contre des sérums de sujets normaux de races différentes. Ils obtenaient des arcs de précipitation lorsque se formait un complexe Antigène β lipoprotéique-Anticorps anti β lipoprotéique.

En 1964, BLUMBERG et coll., au cours d'une tentative d'isolement d'anticorps précipitant les β lipoprotéines à des dilutions plus faibles, découvrirent tout à fait par hasard l'ANTIGENE AUSTRALIE (Ag Au).

-Ils testaient des sérums d'hémophiles contre 24 sérums de sujets sains de races différentes; ils virent apparaître un arc de précipitation en regard du sérum de l'un de ces hémophiles et un seul des 24 sérums de sujets normaux, qui était celui d'un aborigène australien. -Il ne s'agissait pas de l'arc de précipitation des β lipoprotéïnes car il ne prenait pas, ou très faiblement, la coloration par le noir Soudan. Par contre, il se colorait très bien comme les protéïnes par l'azo-carmin.

On avait donc découvert un antigène nouveau que l'on nomma Antigène Australie pour ne pas préjuger de sa nature et parce qu'il avait été découvert dans le sérum d'un aborigène australien.

Au cours de l'année 1967-1968, l'équipe de Philadelphie poursuivant ses travaux prouve que 28% d'hémophiles polytransfusés possèdent dans leur sérum l'anticorps précipitant réagissant avec l'Antigène Australie.

Cette équipe fit également une étude de la répartition géographique de l'Antigène Australie. Cette étude révèle que l'Antigène Australie est rare dans les populations normales des Etats-Unis et d'Europe, mais assez fréquent sous les tropiques, en particulier dans le Sud-Est asiatique et en Océanie. Ainsi, il est retrouvé chez 3% des Indiens du sud des Indes, 6% chez les Vietnamiens, 6% chez les Philippines, 7% chez les Micronésiens, etc...

Ces auteurs notèrent également un certain groupement familial dans la répartition de l'Antigène Australie et évoquèrent une sensibilité possible à l'Antigène Australie, d'ordre génétique, qui se transmettrait comme un caractère autosomal récessif.

Ils ont insisté aussi sur la fréquence de la présence de l'Antigène Australie dans certaines maladies telles que le mongolisme, la lèpre lépromateuse, la leucémie, la thalassémie. On a cru même à un certain moment que l'Antigène Australie était lié à ces maladies, mais il a été mis en évidence avec une telle fréquence au cours de l'hépatite virale que l'on a rapidement pu affirmer son étroite parenté avec le virus de l'hépatite. On considère actuellement que sa présence dans le sérum indique la présence du virus, à moins qu'il ne soit le virus lui-même.

Sa fréquence parmi les enfants mongoliens plus grande que parmi les autres enfants débiles mentaux vivant dans les mêmes institutions serait expliquée :

- 1) par le fait que ces institutions où les enfants vivent en communauté constituent un foyer d'endémie,
- 2) par l'hypothèse de la transmission génétique d'une sensibilité particulière au virus B de l'hépatite, donc à l'Antigène Australie. La trisomie 21 rendrait plus réceptif à ce virus.

Il en est de même pour les lépreux qui vivent aussi en communauté, dans des pays où l'Antigène Australie est plus répandu qu'en Europe.

Quant aux sujets leucémiques, plus fréquemment que d'autres porteurs de l'Antigène Australie et plus souvent atteints d'hépatite virale, ce sont des malades polytransfusés dont les défenses immunitaires sont abaissées en raison des traitements immunosuppresseurs qu'ils subissent.

Les thalassémiques également sont des sujets polytransfusés chez lesquels le virus peut être introduit au cours des transfusions répétées.

Enfin, si BLUMBERG et coll. trouvèrent l'Antigène Australie par la méthode d'immunodiffusion dans 41% des hépatites post-transfusionnelles, et dans 22% des hépatites dites infectieuses, c'est-à-dire sans antécédents d'injection, PRINCE et coll., par la même méthode, ne mirent en évidence l'Antigène Australie que dans les seules hépatites sériques. Ils détectèrent la présence de cet antigène qu'ils nommèrent Antigène SH, dès la période d'incubation et même avant l'élévation des transaminases. On peut considérer cet antigène SH comme étant très voisin de l'Antigène Australie sinon identique à lui, car tous deux donnent des réactions d'identité immunologique.

- Les importants travaux de KRUGMAN, GILES et HAMMOND à l'école de WILLOWBROOK peuvent donner une explication partielle de ces résultats divergents. Ils mirent en évidence l'existence de deux virus distincts responsables de l'hépatite : l'un le virus MS1 ou virus A déterminant une hépatite à incubation courte, l'autre le virus MS2 ou virus B déter-

minant une hépatite à incubation plus longue. Ils firent leurs expériences sur des enfants débiles mentaux dont les parents étaient consentants, par inoculation croisée de virus et ingestion.

Ils arrivèrent à la conclusion déjà connue de 2 virus distincts, mais ils apportèrent une donnée nouvelle de première importance : l'hépatite à virus M S 1 ou A, encore appelée hépatite IH, le plus souvent transmise par voie digestive, peut également être transmise par voie parentérale. De même, l'hépatite à virus M S 2 ou B, ou hépatite sérique ou SH, classiquement transmise par voie parentérale, peut également être transmise par voie digestive; dans ce cas, l'incubation est plus longue.

Ceci peut donc expliquer le fait que certaines hépatites de type infectieux, pour lesquelles on ne retrouve aucune notion d'injection parentérale, puissent tout de même présenter l'Antigène Australie. On considère dans ce cas que ce sont des hépatites à virus B transmises par voie digestive.

L'antigène SH et l'Antigène Australie ne seraient qu'un seul et même antigène.

Le virus A et le virus B sont deux virus différents. Il n'existe pas d'immunité croisée entre ces deux virus.

- Enfin, un troisième travail important effectué au Japon, en 1968, par deux auteurs japonais, OKOCHI et MURACKAMI, confirme l'association de l'Antigène Australie et de l'hépatite virale, puisque sur

358 sujets atteints d'hépatite 44 étaient porteurs de l'Antigène Australie, soit 12%. Ils trouvèrent 1,2% de porteurs sains de l'Antigène Australie chez les donneurs de sang du centre de transfusion de Tokyo. Surtout ils démontrèrent la relation étroite existant entre les hépatites post-transfusionnelles et la présence de l'Antigène Australie dans le sérum des sujets atteints de telles hépatites.

Pour cela, ils suivirent des sujets qui avaient reçu une transfusion de sang contenant l'Antigène Australie et qui développèrent quelques temps après, soit l'Anticorps anti Australie, soit l'Antigène Australie qui, dans ce cas, détermina une hépatite.

Les travaux se poursuivirent et au cours de l'année 1969, LEVENE et BLUMBERG trouvèrent une méthode de fabrication expérimentale d'anticorps anti Australie en immunisant des lapins par l'antigène humain.

L'étude chimique de l'Antigène Australie montre qu'il est de nature protéique, contenant de faibles quantités de lipides, ce qui le distingue des β lipoprotéines.

Il a par ailleurs une grande taille moléculaire. Il est exclu sur Sephadex G 200 par chromatographie et sa densité est supérieure à 1.063 en ultracentrifugation (1.063 à 1.300).

D'autre part, la microscopie électronique, à partir de 1968, a permis de préciser la morphologie de particules virales dans les sé-

rum containing l'Antigène Australie, et de localiser l'Antigène Australie dans les hépatocytes par immunofluorescence. Nous en reparlerons plus loin.

C H A P I T R E I I

M E T H O D E S D ' E T U D E - M A T E R I E L

M E T H O D E S

I - METHODES COURANTES employées pour la détection de l'Antigène Australie et de l'anticorps correspondant.

1) Immunodiffusion - Technique d'OUCHTERLONY-

Utilisée par BLUMBERG et coll. en 1964, et depuis par tous les autres auteurs, si ce n'est comme méthode de dépistage, en tout cas comme méthode d'identification; cette méthode demeure la méthode de base. Elle consiste à faire diffuser dans un gel d'agarose un sérum supposé contenir l'antigène contre un sérum connu pour contenir l'anticorps, ou inversement un sérum supposé contenir l'anticorps contre un sérum contenant l'antigène.

La diffusion se fait à la température de laboratoire en chambre humide pendant 5 jours.

La précocité de la réaction varie en fonction du titre en antigène ou en anticorps des sérums étudiés.

Parfois dès la 18ème heure, un arc de précipitation peut apparaître si la réaction est très positive.

Mais souvent on n'observe un arc de précipitation qu'à partir du 3ème ou 4ème jour. Il est souvent à la limite de la visibilité et nécessite pour être lu un éclairage latéral sur fond noir.

On utilise le plus souvent :

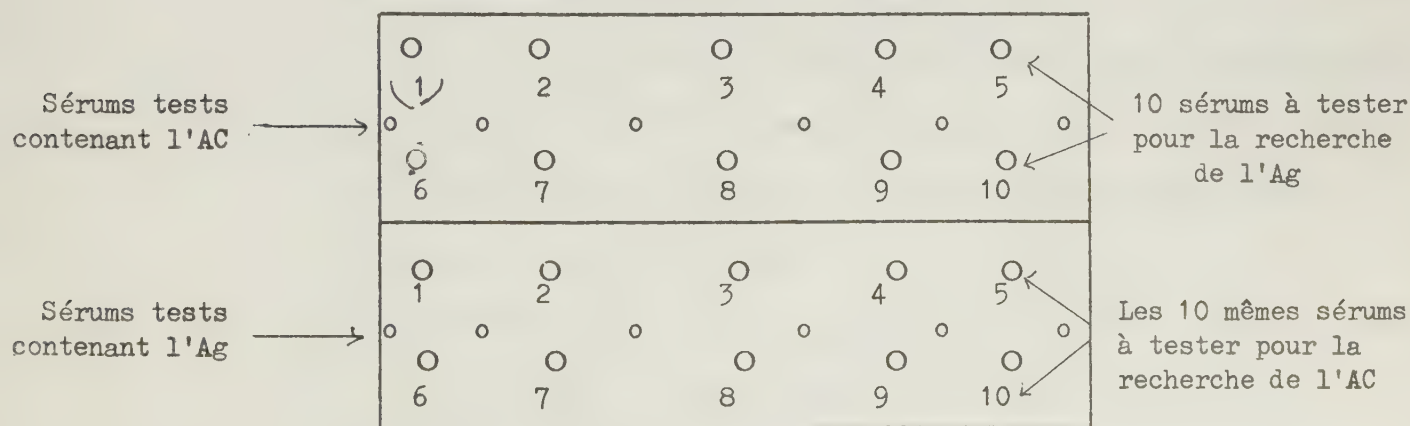
de l'agarose purifiée en gel à 0,9% dans le tampon conseillé par PRINCE:

-chlorure de Sodium 0,1 M.

-Tris (hydroxyméthylaminoéthanol) 0,01 M PH = 7,6

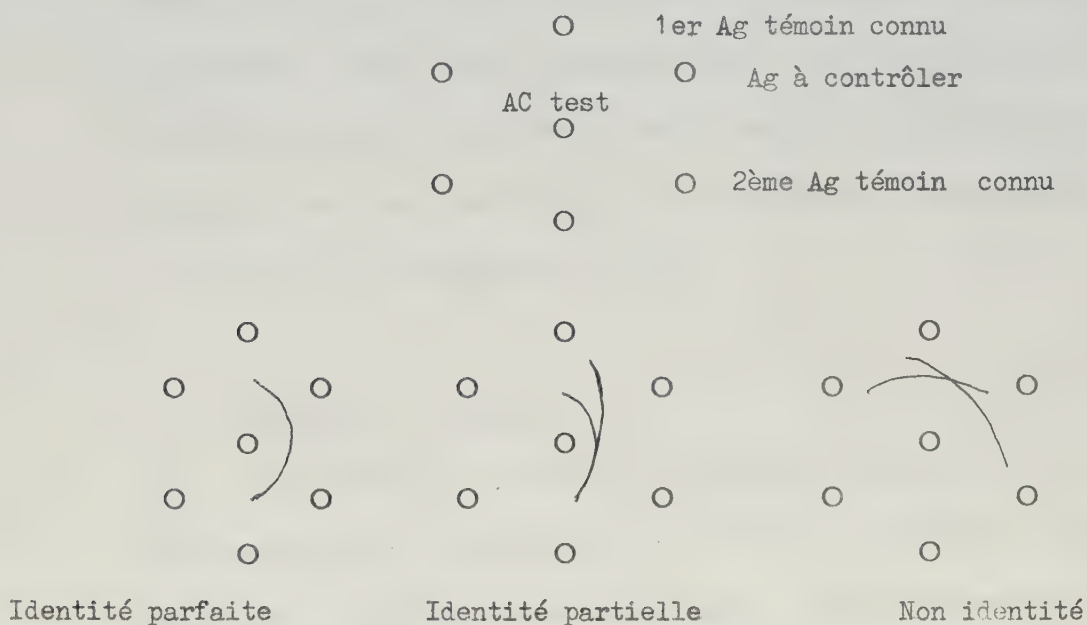
et E D T A 0,001 M.

Ce gel est coulé sur une lame de verre. Lorsqu'il est solidifié, on perce à l'emporte-pièce une rangée de trous dans lesquels on dépose avec une pipette Pasteur le sérum à étudier. Au centre de la lame, on fait une autre rangée de trous plus petits dans lesquels on dépose le sérum-test connu pour contenir l'Antigène Australie ou l'anticorps.(AC)



Les mêmes sérums sont testés simultanément sur 2 lames différentes pour la recherche de l'Ag et celle de l'AC.

Lorsque nous obtenons un arc de précipitation entre le sérum étudié et le sérum test contenant soit l'Ag soit l'AC, l'anticorps ou l'antigène ainsi cherché doit être contrôlé par des réactions d'identité.



1) Identité parfaite : Les arcs de précipitation forment une ligne parfaitement continue.

Souvent le voisinage de l'antigène de référence sensibilise la méthode et aide à la précipitation d'antigène faible.

2) Identité partielle : Les arcs de précipitation ont une portion commune, une portion distincte.

3) Non identité : Les arcs se coupent.

Seuls sont reconnus comme Antigène Australie ou anticorps anti Australie ceux qui donnent avec des Antigènes Australie et Anti-

corps anti Australie témoins connus une réaction d'identité parfaite.

- Le mérite de cette méthode est d'être simple et hautement spécifique. Elle a, par contre, l'inconvénient d'être moins sensible que d'autres méthodes et d'être d'une lecture tardive.

Elle tend à être remplacée dans les centres de transfusion où actuellement on doit tester systématiquement pour la recherche de l'Antigène Australie tous les flacons de sang afin d'éviter le risque d'hépatite post-transfusionnelle, par la méthode d'électro-immunodiffusion, décrite par PESENDORFER et coll.

2) Electro-Immunodiffusion.

Elle consiste à provoquer la migration sous l'influence d'un champ électrique de l'Antigène et de l'anticorps, l'un vers l'autre, dans un gel. L'antigène migre vers l'anode, l'anticorps vers la cathode à contre-courant.

C'est une méthode suffisamment spécifique, beaucoup plus rapide que l'immunodiffusion simple puisque l'on peut voir apparaître des arcs de précipitation au bout de 1 à 2 heures, et une technique de détection plus sensible.

3) Fixation du complément.

Cette méthode a été appliquée à la recherche de l'Antigène Australie par SCHULMAN et BARKER.

Elle a le mérite d'être très sensible, mais l'inconvénient de n'être pas assez spécifique. En effet, il peut y avoir des réactions faussement positives, du fait de l'existence possible de complexes Antigène-anticorps circulants : ainsi il y a consommation du complément par des complexes antigènes-anticorps des groupes sanguins.

II - AUTRES METHODES d'étude du système Antigène-Anticorps Australie.

1) La Radio-Immunologie,

Décrite par WALSH, ROSALYN S. YALOW et S.A. BERSON (New-York).

Méthode récente et très intéressante car elle est sensible, spécifique et permet de détecter l'Antigène Australie plus longtemps dans le sérum que la méthode de fixation du complément, et l'immunodiffusion ou l'électroimmunodiffusion.

2) Immunoadhérence :

-a) utilisant des plaquettes.

Découverte en 1968 et décrite par MELARTIN, MYLLYLIA et PENTTINEN.

Est plus sensible que l'Immunodiffusion, mais, comme la fixation du complément, serait moins spécifique car met en évidence n'importe quel complexe antigène-anticorps circulant dans le sang.

-b) avec des hématies 0 Rh+.

Méthode de MURAKAMI et OKOCHI, beaucoup plus simple et fidèle.

3) Microscopie électronique :

BOYER, BLUMBERG et WERNER en 1968 ont étudié la morphologie de l'Antigène Australie au microscope électronique.

Dans les sérums positifs, on rencontre plusieurs aspects :

- des particules sphériques de 190 à 210 angströms de diamètre,
- des formes tubulaires allongées de plusieurs centaines d'angströms.

De nombreux auteurs ont insisté sur la valeur diagnostique des agrégats de particules sphériques en présence de sérum anti-australie, ainsi que sur l'aspect caractéristique de formes tubulaires que l'on rencontrerait plus souvent dans les hépatites chroniques ou chez les porteurs sains que dans les hépatites aiguës.

Il est sûr qu'il existe une très étroite corrélation entre le virus de l'hépatite et l'Antigène Australie, mais on ne sait pas encore si les images observées au microscope électronique représentent le virus lui-même ou des formes de dégradation du virus.

4) Immunofluorescence.

Décrite par MILLMAN et coll. en 1969.

Cette technique utilisant des anticorps anti Australie marqués par l'isothiocyanate de fluorescéine, permet de mettre en évidence l'Antigène Australie sur des biopsies de foie de sujets atteints d'hépatite virale, ayant dans leur sang l'Antigène Australie détectable par des techniques immunologiques. Les particules antigéniques sont localisées au niveau de la membrane nucléaire des cellules hépatiques.

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

Nous avons recherché simultanément l'Antigène Australie et l'Anticorps anti-Australie par la méthode d'immunodiffusion d'OUCHTERLONY sur 503 échantillons de sérum prélevés chez des sujets marocains vivant dans la province de Kenitra, au Maroc (littoral atlantique) au nord de Rabat.

-Une partie de ces sujets étaient hospitalisés pour hépatite virale soit à l'hôpital Canterac de Kenitra, soit à l'hôpital Avicenne de Rabat.

-Nous avons également 4 malades polytransfusés hospitalisés.

-Enfin, la plus grande partie de nos sérums provenaient de sujets indemnes d'hépatite virale, consultant au Centre de Santé pour une toute autre affection. (Centre de Santé = Dispensaire).

Nous avons testé 69 sérums d'hépatites dont 45 provenaient de l'hôpital Canterac de Kenitra, 23 du service de Médecine Hommes dirigé par le Dr LACOSTE, 19 du service de Médecine Femmes dirigé par le Dr BAUP, 3 du service de Chirurgie dirigé par le Dr BENJELLOUN. 19 provenaient des services du Pr DEMANGE et du Pr RAYNAUD, 2 du service de Pédiatrie (Pr GUIGNARD) de l'hôpital Avicenne de Rabat. 4 provenaient du Centre de Santé de Kenitra (Dr JACOB).

4 sérums de sujets polytransfusés : 2 provenaient du service du Pr DEMANGE, 2 du service du Pr GUIGNARD (Pédiatrie, Avicenne).

425 sérums de sujets indemnes d'hépatite virale, provenant presque en totalité du Centre de Santé de Kenitra (Dr JACOB).

Il faut indiquer que nous avons rencontré certaines difficultés qui déterminent le manque de précision de cette étude. Dans le groupe des hépatites avec ictère par exemple, nous avons obtenu peu de renseignements sur les antécédents, le mode possible de contamination, les délais d'incubation de la maladie.

De même pour les porteurs sains d'Antigène Australie et d'anticorps, nous n'avons pas de renseignements sur les antécédents.

Ceci est dû au fait que les sérums prélevés provenaient d'endroits très différents et que l'on ne pouvait donc pas interroger soi-même tous les sujets. Souvent l'interrogatoire manquait ou était de peu de valeur par son caractère incomplet et évasif.

Lorsque nous avons pu interroger nous-même certains sujets, nous avons pu constater que nombreux étaient ceux qui étaient incapables de préciser le délai écoulé entre les injections lorsqu'ils en avaient reçu et l'apparition de l'ictère. Beaucoup ne possèdent qu'une notion approximative des dates et ne connaissent pas exactement leur âge.

Cependant, nous avons tout de même classé dans le groupe des hépatites avec notion d'injections dans les 6 mois précédant l'apparition de l'ictère celles où le sujet restait un peu évasif quant à la

date précise où il avait reçu ces injections.

Il faut insister aussi sur la confiance toute relative qu'il faut accorder aux dénégations des malades quant aux inoculations possibles, même s'il s'agit d'injection. A ce propos, il faut rapporter une statistique qui a été effectuée au Centre de Santé de Kenitra, qui a montré que sur 100 personnes interrogées, 90 avaient reçu des injections plus ou moins récemment.

Donc on peut dire que d'une manière générale, 90% de la population marocaine des villes a reçu des injections à un moment donné. Ceci est notamment intéressant dans l'étude des porteurs sains d'Antigène Australie et des porteurs d'anticorps. Ces chiffres doivent être un peu plus bas dans les campagnes.

La pratique des tatouages, des scarifications, des pointes de feu dans les régions douloureuses "pour faire sortir le mal" est encore très répandue surtout dans les campagnes.

Presque tous les sujets en portaient les cicatrices, mais il a été impossible de faire préciser leur caractère ancien ou récent.

C H A P I T R E I I I

R E S U L T A T S D E L A P R E S E N T E E T U D E

Nous avons étudié au total 503 échantillons de sérums par la méthode d'Immunodiffusion d'OUCHTERLONY.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau I où ils sont divisés en 3 groupes principaux.

Ces trois groupes principaux sont les suivants :

-1er groupe : hépatites avec ictère en évolution.

-2ème groupe: polytransfusés.

-3ème groupe: sujets apparemment sains (tout au moins indemnes d'hépatite clinique).

-A part, nous rapportons 5 cas de cirrhoses très vraisemblablement post-hépatitiques.

Dans des 503 sérums, nous avons trouvé 46 fois l'Antigène Australie et 6 fois l'anticorps anti-Australie.

Nous allons maintenant étudier plus en détail chacun de ces trois groupes.

1er Groupe.

C'est celui des hépatites avec ictère en évolution, que nous avons divisé en trois sous-groupes, selon que l'on possédait ou non la notion que le malade avait reçu des transfusions ou des inoculations parentérales dans les mois précédant l'ictère.

Rappelons que, dans ce groupe, 21 sérums provenaient de l'hôpital Avicenne de Rabat, dont:

- 19 des services des Professeurs DEMANGE et RAYNAUD,
- 2 du service du Professeur GUIGNARD;

45 sérums provenaient de l'hôpital Canterac de Kenitra dont:

- 23 du service de Médecine Hommes dirigé par le Dr LACOSTE,
- 19 du service de Médecine Femmes dirigé par le Dr BAUP,
- 3 du service de Chirurgie dirigé par le Dr BENJELLOUN.

Nous avons détecté l'Antigène Australie 31 fois sur ces 69 cas d'hépatites aiguës avec ictère. Nous n'avons jamais retrouvé l'Anticorps anti Australie dans ce groupe.

: Hépatite avec	:	:	:	:
: ictère en évolution	:	:	:	:
:	Total	:	Sexe masculin	Sexe féminin
:	:	:	:	:
:	64	:	37	27
:	:	:	:	:
: Antigène Australie	:	:	:	:
:	29	:	19	10
:	:	:	:	:
:	:	:	:	:
: Antigène Australie	%	:	51,4 %	37 %

Tableau I

Dans le tableau II, apparait la fréquence de l'Antigène Australie selon le sexe, dans le 1er groupe que nous venons de décrire.

Notons que dans 5 cas sur 69 nous n'avons pas de renseignement sur le sexe. Il semblerait y avoir une prédominance masculine dans la répartition de l'Antigène Australie.

: Hépatites évolutives : avec ictère	: Nombre de : cas	: Antigène Australie +		: Anticorps : anti-Au +
		: Nbre	: %	
: Notion d'injections médi- : camenteuses.....	: 23	: 12	: 52 %	: 0
: Pas d'injection.....	: 17	: 9	: 52 %	: 0
: Pas d'interrogatoire : possible.....	: 29	: 10	: 34 %	: 0
: Total.....	: 69	: 31	: 44,9 %	: 0

Tableau II

a) Hépatites ictérogènes chez des malades ayant des antécédents d'inoculation.

L'Antigène Australie est présent 12 fois sur 23.

Ces 12 cas positifs sont les suivants :

-Le 1er cas est celui d'un homme jeune présentant une hépatite avec ictère évoluant depuis trois jours. Cette homme avait reçu une transfusion de sang deux mois auparavant.

-Les deux autres cas sont ceux respectivement d'une femme de 30 ans présentant une hépatite avec ictère évoluant depuis vingt jours, et d'un homme de 60 ans présentant une hépatite avec ictère évoluant depuis douze jours environ.

Ces deux sujets étaient des tuberculeux traités depuis un an par des injections de streptomycine.

Notons que , chez l'homme, un second prélèvement effectué trois semaines après le premier s'est révélé Antigène Australie négatif, alors que le premier était Antigène Australie positif.

-Le 4ème cas concerne un homme de 40 ans ayant reçu des injections intra-veineuses trois mois avant l'apparition d'une hépatite avec ictère. Le premier prélèvement pratiqué dès l'apparition de l'ictère s'est révélé Antigène Australie positif. Pendant les trois mois où nous avons suivi ce malade, l'ictère régressait sous corticothérapie avec retour à la normale des transaminases, mais réapparaissait à l'arrêt des corticoïdes.

L'Antigène Australie est demeuré présent dans le sérum à chaque prélèvement fait tous les quinze jours pendant trois mois.

On peut considérer ce cas comme une hépatite subaiguë évolutive.

-Le 5ème cas est celui d'un homme de 34 ans ayant reçu des injections IM deux mois avant l'apparition d'une hépatite avec ictère évoluant depuis neuf jours au moment du prélèvement.

Cet homme signalait que, durant le mois précédant l'apparition de l'ictère, il souffrait de troubles digestifs nets et de céphalées.

Il faut insister aussi sur le fait que sa femme avait été hospitalisée trois mois auparavant pour hépatite virale, mais la recherche de l'Antigène Australie n'avait pas été pratiquée à ce moment-là.

-Les 6 cas suivants sont ceux de 2 femmes dont une enceinte, et de 4 hommes dont un employé du service de Médecine de l'hôpital de Kenitra.

Tous avaient reçu une ou plusieurs injections de 2 à 6 mois avant l'apparition de l'ictère qui évoluait depuis 12 jours chez l'un, 15 jours chez deux autres et 17 jours chez un 4ème. Deux sujets n'ont pas pu préciser la date approximative de l'apparition de l'ictère.

-Enfin, reste un dernier cas, le 12ème, que nous avons classé dans ce groupe bien qu'il ne semble pas y avoir d'injection très récente. Il s'agit d'un homme de 60 ans ayant reçu des transfusions de sang en 1969 et des injections il y a deux ans, et qui présente une hépatite avec ictère évoluant depuis trois semaines.

L'Antigène Australie est absent 11 fois sur 23. Les 11 cas négatifs sont les suivants :

-Les deux premiers cas concernent deux femmes ayant reçu des transfusions de sang deux mois avant l'apparition d'un ictère évoluant depuis 3 jours chez l'une, 4 mois avant l'apparition d'un ictère évoluant depuis 18 jours chez l'autre.

Malheureusement, des prélèvements répétés n'ont pu être effectués.

-Le 3ème cas est celui d'un homme de 65 ans ayant reçu des transfusions

de sang un mois et demi avant l'apparition d'un ictère évoluant depuis 5 jours. Là encore, des prélèvements répétés n'ont pu être effectués.

-Les deux cas suivants concernent deux femmes tuberculeuses traitées par des injections de streptomycine depuis respectivement 6 mois et un an. L'une présente une hépatite avec ictère évoluant depuis 15 jours; deux prélèvements restent Antigène Australie négatifs à huit jours d'intervalle. L'autre présente une hépatite avec ictère évoluant depuis 5 jours; mais un deuxième prélèvement n'a pu être effectué.

-Les cinq cas suivants sont ceux de cinq femmes, dont deux enceintes, ayant toutes reçu des injections de 2 à 8 mois avant l'apparition de l'ictère. Ces 5 femmes présentent toutes une hépatite avec un ictère évoluant depuis 3 jours chez la première, depuis 17 jours chez la seconde, depuis 20 jours chez la troisième, depuis 1 mois chez la 4ème. La cinquième ne peut pas préciser la date d'apparition de l'ictère.

-Le 11ème cas concerne un jeune garçon d'une douzaine d'années qui présente depuis quelques jours une hépatite avec ictère; nous ne possédons pas plus de précisions.

b) Hépatites avec ictère en évolution, chez des sujets pour lesquels l'interrogatoire n'a pas mis en évidence de notion d'inoculation quelconque.

L'Antigène Australie est présent 9 fois sur 17. Les 9 cas posi-

tifs sont les suivants:

-Le 1er cas concerne un étudiant en médecine de 20 ans, hospitalisé pour un ictère évoluant depuis neuf jours. Jamais d'injection, mais son frère aurait présenté une hépatite avec ictère 4 ans auparavant.

-Le 2ème cas concerne un homme de 30 ans qui présente une hépatite avec ictère d'apparition récente au cours d'une pneumopathie. Cet homme n'aurait pas eu d'injections depuis plusieurs années, mais, par contre, a présenté une hépatite avec ictère deux ans auparavant.

-Les 7 cas suivants sont ceux de 6 femmes dont une enceinte et d'un homme présentant tous un ictère, sans antécédent d'injection.

Un ictère évolue depuis deux jours, 2 autres depuis huit jours, 2 autres depuis 12 jours, le 6ème depuis quinze jours. Dans le 7ème cas, le sujet n'a pu préciser la date d'apparition de l'ictère.

L'antigène Australie est absent 8 fois sur 17 dans ce groupe d'hépatites sans antécédent d'inoculation. Mais les examens ont pu être trop tardifs dans la moitié de ces cas, puisque l'on sait que la présence de l'Antigène Australie est éphémère.

c) Hépatites avec ictère en évolution, sans renseignement sur le mode de contamination et les délais d'incubation.

L'Antigène Australie est présent 10 fois sur 29. Les 10 cas positifs sont les suivants :

-Le 1er cas est celui d'un jeune garçon de 12 ans.

-Les 4 cas suivants concernent quatre hommes présentant une hépatite avec ictère évoluant respectivement depuis dix jours pour le premier, quinze jours pour le second, et vingt jours pour les deux autres.

-Les 5 cas suivants sont des hépatites avec ictère pour lesquelles nous possédons très peu de renseignements. Nous savons seulement qu'un est présenté par une femme de 30 ans et évolue depuis huit jours. Deux autres sont présentés par deux hommes.

L'Antigène Australie est absent 19 fois sur 29.

- 4 ictères sont présentés par des femmes,

-12 par des hommes,

-pour les 3 autres nous n'avons pas de renseignement sur le sexe.

L'Anticorps anti Australie n'a pas été retrouvé dans aucun de ces trois groupes d'hépatites avec ictère.

d) A part nous citerons :

-Un cas d'hépatite avec ictère guérie depuis plus d'un mois chez un homme jeune. L'Antigène Australie est retrouvé en dépit de la disparition de l'ictère (et du retour à la normale des tests hépatiques).

-5 cas de cirrhoses, très probablement métaictériques car il n'existe

pratiquement pas actuellement de cirrhose d'origine éthylique dans la population marocaine.

	: Nombre : de cas	: Antigène Australie		: Anticorps anti Au	
		: présent	: absent	: présent	: absent
: Ictère ré-	:	:	:	:	:
: cent dans	:	:	:	:	:
: antécédents	: 1	: 1	:	: 0	:
:	:	:	:	:	:
: Cirrhoses	:	:	:	:	:
:métaictéri-	: 5	: 1	: 4	: 1	: 4
: ques	:	:	:	:	:

Tableau III

Dans l'un des cas de cirrhose, l'Antigène Australie est présent.

Il s'agit d'un homme de 60 ans qui n'a jamais présenté d'ictère cliniquement décelable dans les antécédents et qui a reçu des transfusions pour gastrectomie vingt ans auparavant. Il est actuellement hospitalisé pour une cirrhose décompensée.

Dans trois autres cas, on ne retrouve pas l'Antigène Australie.

Dans le 5ème cas, on a retrouvé l'anticorps anti-Australie. Il s'agit d'un homme présentant un tableau clinique de cirrhose avec lésions d'hépatite scléreuse à la ponction-biopsie du foie. Il reçoit régulièrement des injections depuis trois ans, mais n'a jamais eu d'ictère cliniquement décelable.

2ème Groupe

C'est celui des Polytransfusés.

-2 sérums proviennent du service du Pr GUIGNARD d'Avicenne.

-2 autres du service du Pr DEMANGE.

Bien que nous n'ayons que 4 cas, nous les rapportons dans ce groupe à part :

	: Nombre de	: Antigène	: Anticorps	:
	: cas	: Australie +	: anti-Au	:
: Polytransfusés.....	: 4	: 1	: 0	:

Tableau IV

-Le 1er cas est celui d'un enfant ayant reçu plusieurs transfusions depuis deux ans pour une leucose. Nous avons retrouvé chez lui l'Anti-gène Australie.

-Le 2ème cas se rapporte également à un enfant leucémique polytransfusé, mais on n'a pas retrouvé l'Antigène Australie dans son sérum.

-Dans les 2 derniers cas, l'AntigèneAustralie est également absent. Il s'agit de deux femmes polytransfusées l'une pour thalassémie, l'autre pour une anémie au cours d'un syndrome néphrotique.

Dans aucun de ces cas, nous n'avons retrouvé l'anticorps anti Australie.

3ème Groupe

Celui des sujets apparemment indemnes d'hépatite virale.

: Sujets apparemment	: Nbre	: Antigène Australie +	: Anticorps anti Au +
: indemnes d'hépatite	: de	:	:
: virale	: cas	: %	: %
: Total.....	: 425	: 14	: 3,29 %
: Injections médicamenteu-	:	:	:
: ses dans les antécédents:	:	:	:
: mais pas d'ictère.....	: 2	:	: 1
: Pas d'injections ni	:	:	:
: d'ictère dans les anté-	:	:	:
: cédents.....	: 3	:	:
: Pas d'interrogatoire	:	:	:
: possible.....	: 9	:	: 4
:	:	:	:

Tableau V

Notons que nous n'avons pu obtenir un interrogatoire que pour 5 sujets sur 425 étudiés ici.

Presque tous les sérums étudiés dans ce groupe proviennent d'hommes et de femmes adultes venus consulter au Centre de Santé de Kenitra pour une toute autre affection qu'une hépatite virale. Il s'agissait le plus souvent de contrôle de sérologie ou de glycémie.

Cependant, nous avons dans cet échantillonnage le sérum de 4 sujets atteints de leptospirose (Diagnostic de leptospirose positif) hospitalisés, et un malade atteint de cancer du pancréas également hospitalisé.

Malheureusement, nous possédons très peu de renseignements

pour tous ces sujets sur les antécédents d'ictère personnels, familiaux ou de l'entourage. De même que sur les antécédents éventuels d'injections ou autres formes d'inoculation. Les infirmiers du Centre de Santé ne pouvaient pas interroger tous les sujets auxquels ils prélevaient systématiquement un flacon de sang supplémentaire pour la recherche de l'Antigène Australie. Ils interrogeaient seulement ceux chez qui l'on trouvait l'Antigène Australie quand ils revenaient chercher les résultats de leurs examens, mais ils ne revenaient pas tous...

Une statistique faite à ce même Centre de Santé nous permet presque d'affirmer que tous les sujets fréquentant ce Centre ont eu une ou plusieurs injections au cours de leur vie. En effet, l'interrogatoire portait sur 150 personnes et révélait que 99% de ces personnes avaient déjà reçu des injections IM, ou IV, plus ou moins récemment, plus ou moins fréquemment.

Donc, tous les sujets (ou presque) pour lesquels on a trouvé l'Antigène Australie ont eu des injections à un moment donné de leur vie.

L'antigène Australie est présent 14 fois sur 425 dans ce 3ème groupe. Les 14 cas positifs sont les suivants :

-Le 1er est celui d'une femme jeune hospitalisée pour une leptospirose (Dg positif). Pas d'injections ni ictère dans les antécédents.

-Le 2ème cas est celui d'un homme de 40 ans hospitalisé pour un cancer de la tête du pancréas (diagnostiqué à l'intervention), transaminases normales.

-Le 3ème est celui d'un jeune garçon de 12 ans hospitalisé pour un traumatisme du genou. Pas d'injection ni d'ictère dans les antécédents, mais son frère cadet a présenté un ictère un an auparavant. Les transaminases sont normales. Un second prélèvement 8 jours plus tard contient toujours l'Antigène Australie. Il s'agit vraisemblablement d'un porteur de virus.

-Le 4ème cas est celui d'un homme de 35 ans, du Centre de Santé. Il n'aurait jamais fait d'ictère ni reçu d'injection. Jamais d'ictère dans la famille.

-Les deux cas suivants sont ceux de deux hommes âgés respectivement de 40 et 60 ans, qui ne présentent pas d'ictère dans les antécédents, mais ont reçu tous deux des injections fréquentes et régulières.

-Les 8 cas suivants proviennent également du Centre de Santé, mais pour eux nous ne possédons aucun renseignement ni sur l'âge, ni sur le sexe, ni interrogatoire.

L'Antigène Australie est absent 411 fois sur 425.

Recherche de l'Anticorps anti-Australie dans ce 3ème groupe :

L'Anticorps anti-Australie est présent 5 fois sur 425. Les

5 cas Anticorps anti Australie sont les suivants :

-Le 1er cas est celui d'un jeune homme de 18 ans présentant une lepto-

spirose. Pas d'ictère dans les antécédents. On ne sait pas s'il a eu des injections. Ce sérum est positif pur, ainsi que dilué au $1/2$ et au $1/4$.

-Le second cas concerne un homme de 40 ans n'ayant jamais présenté d'ictère mais recevant des injections régulièrement depuis plusieurs années. Ce sérum est positif pur. Dilué au $1/2$ et au $1/4$, il ne donne pas d'arc de précipitation contre un antigène connu.

-Le 3ème cas est celui d'une femme n'ayant jamais présenté d'ictère. Nous ne savons pas si elle a reçu des injections.

-Le 4ème cas est celui d'un homme pour lequel nous ne possédons aucun renseignement. Ce sérum est positif pur et dilué au $1/2$.

-Le 5ème cas est également celui d'un homme pour lequel nous ne possédons aucun renseignement. Ce sérum est positif pur, et ne donne pas d'arc de précipitation si il est dilué au $1/4$ ou au $1/2$.

CHAPITRE IV

D O N N E E S D E L A L I T T E R A T U R E

C O M P A R A I S O N A V E C N O S R E S U L T A T S

D I S C U S S I O N

I - FREQUENCE DE L'ANTIGENE AUSTRALIE DANS LES HEPATITES-

A) HORS DE FRANCE

- 1) Le tableau VI groupe les résultats d'une étude faite aux Etats-Unis récemment par PRINCE et collaborateurs, et publiée en avril 1970. Il donne la fréquence de l'Antigène Australie :
-dans 74 cas d'hépatite épidémique ou infectieuse (IH),

- dans 4 cas d'hépatite due au virus M S 1 à incubation courte, et
dans 8 cas dûs au virus M S 2 à incubation longue,
- dans 19 cas d'hépatite sporadique survenant chez des enfants de
moins de 14 ans,
- dans 116 cas d'hépatite survenant chez des adultes qui reçurent des
injections avec des aiguilles contaminées,
- dans 43 cas d'hépatite post-transfusionnelle,
- dans 129 cas d'hépatite virale chez des sujets n'ayant pas de notion
d'inoculation parentérale dans les antécédents.

La méthode employée était l'électro-immunodiffusion. Les sérums étaient de provenances diverses :

- les échantillons de sérums d'hépatites épidémiques avaient été recueillis lors de quatre épidémies distinctes, dont la source de contamination avait été dans chaque cas parfaitement déterminée :

- .la 1ère épidémie étudiée eut lieu chez des Indiens
d'Alaska en 1961,
- .la seconde eut lieu en 1963 dans un village de Tchécoslovaquie,
- .la troisième eut lieu entre le 30 juin et le 17 août
1969 au "New-York Foundling Hospital". Il s'agissait
d'hépatites à incubation courte,
- .la quatrième épidémie d'hépatite, à incubation courte

également, eut lieu à la "Wassaic State School",
entre le 1er octobre et le 23 décembre 1969.

Insistons sur le fait que tous les prélèvements d'échantillons sanguins étudiés ici ont été effectués au cours des quinze premiers jours qui ont suivi l'apparition de l'ictère.

Catégorie de l'affection	Nombre de sérum testés	Nombre de sérum Ag Au +	Résultats positivité en pourcentages %
<u>Hépatite épidémique :</u>			
-Indiens Hoonah Alaska (1961).....	6	0	0
-Jablonec Tchécoslovaquie (1963).....	10	0	0
-N.Y. Foundling Hospital (1969).....	17	0	0
-Wassaic State School (1969).....	41	1	2,4
<u>Hépatite de l'enfance.....</u>	19	0	0
<u>Hépatite de l'école de Willowbrook</u>			
-Incubation courte (M S 1).....	4	0	0
-Incubation longue (M S 2)	8	8	100
<u>Hépatite de l'adulte</u>			
-Aiguilles contaminées.....	116	76	66)
-Post-transfusionnelle.....	43	25	58) 63,5
-Pas de notion d'inoculation.....	129	71	55
<u>Autres atteintes aiguës du foie</u>			
-Hépatite toxique (Halothane).....	22	0	0
-Mononucléose infectieuse.....	26	0	0
-Alcoolisme.....	9	0	0
<u>Donneurs de sang</u>			
du New-York Blood Center.....	55.956	58	0,1

Tableau VI

Fréquence de détection de l'Antigène Australie (PRINCE et collaborateurs, Journal of Medicine, Avril 1970).

	Hépatite sérique			Hépatite épidémique		
	très probable	possible	discutable	possible	très probable	
	-transfusions	-tests san-	-pas d'histoi-	Contacts avec sujets		
	-contact in-	guins	re d'injection	ictériques		
	tensif avec	-injection		4 semaines	4 semaines	
	le sang	-dentiste		Transfusion		
	-séries d'			6 semaines	4 semaines	
	injections					
Cas						
1er au 10è						
jour de l'	52	29	52	17	30	
ictère						
Positifs	43	16	18	5	0	
Pourcentage						
de cas	83 %	55 %	35 %	29 %	0 %	
positifs						

Tableau VII

(WEWALKA - Vienne). Ce tableau montre la corrélation entre la probabilité d'infections par l'hépatite sérique, en tenant compte de l'histoire des malades, et la détection de l'Antigène Australie dans le sérum.

(On a considéré ici seulement les cas où le sérum a été prélevé dans les 10 premiers jours de la maladie)

Le Tableau VII groupe les résultats d'une étude récente faite à Vienne par WEWALKA et coll. . Il donne la corrélation entre la probabilité d'infection par l'hépatite sérique, en tenant compte des antécédents des malades, et la détection de l'Antigène Australie dans le sérum. La méthode employée était l'Immunodiffusion.

Là encore, seuls ont été étudiés les sérums prélevés au cours des 10 premiers jours qui ont suivi l'apparition des signes cliniques.

Le Tableau VIII groupe les résultats d'une étude de WRIGHT en Grande-Bretagne (Oxford) et d'une étude faite en Suisse sur des sujets âgés de 15 à plus de 60 ans.

Il donne la fréquence de l'Antigène Australie chez des malades atteints d'hépatite virale aiguë.

Nous n'avons pas de précisions sur le mode de contamination ni sur les antécédents des malades.

: Pays	: Nombre de sérums	: Antigène Australie +	: %
: Angleterre.....	: 47	: 3	: 6,37
: Suisse.....	: 667	: 149	: 22,3

Tableau VIII

Fréquence de l'Antigène Australie par la méthode d'immunodiffusion dans les hépatites virales aiguës, en Grande-Bretagne et en Suisse.

B) EN FRANCE

Le Tableau IX groupe les résultats d'une étude effectuée en 1969 au Centre National de Transfusion Sanguine de Paris par J.P. SOULIER et coll. . La méthode employée était l'immunodiffusion.

Hépatites évolutives avec ictère	Nombre de cas	<u>Antigène Australie</u>		<u>Anticorps</u>	
		Présent	Absent	Présent	Absent
Antécédents d'inoculation	16	9 (56,2%)	7	1	15
Hépatite de nature épidé- mique, sans antécédents d'inoculation.....	29	0 (0 %)	29	0	29
Ictère d'origine mal dé- terminée (insuffisance de renseignements).....	22	8 (36,3%)	14	0	22
Total....	67	17 (25,3%)			

Tableau IX

J.P. SOULIER et coll. (1969)

C) DISCUSSION ET COMPARAISON DE CES RESULTATS AVEC LES NOTRES.

1/ Comparons entre eux les tableaux VI, VII et IX. Nous pouvons constater :

-que l'Antigène Australie est retrouvé avec une très grande fréquence dans les hépatites sériques très probables :

- . 83 % WEWALKA
- . 63,5 % PRINCE (transfusions + aiguilles contaminées)
- . 56,2 % SOULIER

-qu'il est retrouvé avec une fréquence moindre quand la nature de l'hépatite est discutable, notamment lorsqu'on ne retrouve pas de notion d'inoculation dans les antécédents:

- . 55 % PRINCE
- . 35 % WEWALKA
- . 36,3 % SOULIER

-qu'il n'est pas retrouvé ni chez PRINCE, ni chez WEWALKA lorsque la nature épidémique de l'hépatite est prouvée :

- . 0 % PRINCE
- . 0 % WEWALKA
- . 0 % SOULIER.

2/ Il est également intéressant d'étudier seul le tableau VII donnant les résultats de WEWALKA, et de constater la décroissance progressive de la fréquence avec laquelle on retrouve l'Antigène Australie à mesure que l'on passe de l'hépatite sérique très probable à l'hépatite épidémique très probable:

83 % à 0 %

3/ Comparaison de ces résultats avec les nôtres.

Reportons-nous au tableau II du chapitre III.

- a) Dans notre étude, nous retrouvons l'antigène Australie avec une égale fréquence dans le groupe des hépatites sans notion d'injection et dans le groupe des hépatites avec notion d'injection dans les antécédents, puisque nous trouvons 52 % dans les deux cas.
- b) Nos résultats ne diffèrent pas fondamentalement de ceux de WEWALKA; cependant, chez ce dernier, l'Antigène Australie est beaucoup plus fréquent dans les hépatites sériques possibles (= 55 %), que dans les hépatites sans antécédents d'injection (= 35 %).
- c) Ils seraient plus superposables à ceux de PRINCE (tableau VI) puisque l'Antigène Australie est retrouvé avec une fréquence de 63,5% dans les hépatites sériques (aiguilles contaminées + transfusions), et de 55% dans les hépatites sans antécédents d'injection.
- d) Enfin, ils s'accordent bien avec ceux du Centre National de Transfusion sanguine en ce qui concerne les hépatites avec notion d'injection dans les antécédents, et les hépatites d'origine mal déterminée par insuffisance de renseignements.

Hépatites	Antigène Australie +	
	C.N.T.S. de Paris : Maroc (Kenitra)	
Hépatites avec notion d'injections médicamenteuses dans les antécédents.....	56,2 %	52 %
Hépatites sans renseignements sur les antécédents..	36,3 %	34 %
Hépatites sans antécédents d'inoculation.....	0	52 %

Tableau X

Nous voyons, par contre, que J.P. SOULIER trouve une fréquence de 0% pour l'Antigène Australie dans les hépatites sans antécédents d'inoculation, mais il précise bien qu'il s'agit là d'hépatites d'allure épidémique, c'est-à-dire avec notion de contagion bien déterminé et délais d'incubation courts.

Ceci est tout à fait en accord avec les résultats trouvés par PRINCE et WEWALKA dans les hépatites épidémiques où l'Antigène Australie n'est jamais retrouvé, lorsque la nature épidémique est certaine.

e) Ainsi donc se trouve confirmée encore une fois l'hypothèse de l'existence de deux virus distincts agents de l'hépatite virale: -le virus A, responsable de l'hépatite épidémique, à incubation courte, où l'on ne retrouve en principe jamais l'Antigène Australie,

-le virus B, responsable de l'hépatite dite sérique, à incubation longue, associé à l'Antigène Australie que l'on devrait toujours mettre en évidence dans le sérum si les conditions idéales étaient réunies.

f) Les résultats trouvés dans le cadre des hépatites de nature discutable, c'est-à-dire sans notion étiologique précise, par PRINCE et WEWALKA, prouvent que dans au moins 95% des cas étudiés par WEWALKA il s'agissait d'hépatite à virus B, c'est-à-dire d'hépatite sérique (Cf tableaux VI et VII).

De même, dans 52% de nos résultats personnels d'hépatite sans antécédents d'inoculation, il s'agissait d'hépatites sériques très probables.

On peut trouver curieux qu'il s'agisse d'hépatites sériques alors que l'on ne retrouve pas la classique notion d'inoculation parentérale dans les mois qui ont précédé l'apparition de l'ictère. Mais nous savons que l'hépatite sérique à virus B peut être transmise aussi par voie non parentérale, fécale orale. On peut donc envisager plusieurs hypothèses :

- 1- que le malade peut négliger de signaler qu'il a reçu des injections,
- 2- qu'il s'agit d'hépatite sérique à virus B, transmise par contact soit avec un sujet sain porteur de l'Antigène Australie ou avec un autre sujet atteint d'hépatite sérique,
- 3- qu'il peut exister d'autres modes d'inoculation parentérale que les

injections et les transfusions de sang ou de produits dérivés du sang, tels que: tatouages, scarifications avec des instruments contaminés, coupures chez le barbier, etc...

Enfin, on pourrait très bien imaginer un rôle joué par les insectes hématophages : moustiques, puces, etc...; mais ce rôle n'a pas encore été étudié.

4- que le virus B a été transmis par voie naso-pharyngée.

Si l'on considère nos résultats personnels concernant les hépatites avec antécédents d'inoculation, on peut s'étonner de la fréquence de l'Antigène Australie moindre que dans les autres statistiques.

:	:	Antigène Australie + %	:
:	:	dans hépatites avec notion d'inoculation:	:
:	:	-----	:
:	:		:
:	:		:
:	:	SOULIER C.N.T.S.....	:
:	:	56,2 %	:
:	:		:
:	:	WEWALKA.....	:
:	:	72 %	:
:	:		:
:	:	PRINCE.....	:
:	:	63,5 %	:
:	:		:
:	:	Maroc (Kenitra).....	:
:	:	52 %	:
:	:		:

Tableau XI

Rappelons que les prélèvements de l'étude de WEWALKA avaient tous été faits au cours des dix premiers jours qui suivirent l'apparition de l'ictère, ceux de PRINCE au cours des quinze premiers jours. Or,

nous avons vu que dans notre étude il nous a été souvent impossible de faire les prélèvements dans ces délais précis. Ainsi, dans notre groupe d'hépatites avec possibilité d'inoculation l'Antigène Australie est absent 11 fois sur 23. Mais, parmi ces 11 cas, où l'Antigène Australie est absent, on relève :

-5 cas où l'ictère évolue depuis plus de quinze jours,

-7 cas où il évolue depuis plus de dix jours.

Dans notre groupe d'hépatites sans notion d'injection dans les antécédents, l'Antigène Australie est absent 8 fois sur 17. Parmi ces 8 cas où l'Antigène Australie est absent, on relève:

-4 cas où l'ictère évolue depuis plus de quinze jours,

-5 cas où l'ictère évolue depuis plus de dix jours.

Il est donc très probable que si nos prélèvements avaient été faits plus tôt, au cours des dix premiers jours qui ont suivi l'apparition de l'ictère, nous aurions trouvé une plus grande fréquence de l'Antigène Australie dans ces hépatites.

h) Si nous considérons toujours nos résultats personnels, nous pouvons être surpris de trouver l'Antigène Australie avec la même fréquence dans les hépatites avec antécédents d'inoculation connus, que dans celles où l'on n'a pas mis en évidence d'antécédent d'inoculation.

Cela est un argument en faveur de la transmission fréquente de l'Antigène Australie par voie non parentérale, tout au moins connue. Ce mode de transmission serait encore plus fréquent au Maroc, favorisé

par divers facteurs que nous énumérerons à la fin de ce chapitre.

i) Il est intéressant de noter que nous n'avons trouvé l'Antigène Australie qu'une seule fois sur 3 hépatites post-transfusionnelles très probables, puisque dans ces 3 cas l'ictère était apparu respectivement 2 mois, 2 mois et 4 mois après transfusions de sang chez ces malades.

-Dans le seul cas où l'Antigène Australie est présent, l'ictère évolue depuis deux jours au moment du prélèvement,

-Dans les deux autres cas où l'Antigène Australie est absent, l'ictère évolue depuis trois jours pour l'un et dix-huit jours pour l'autre.

Rappelons également, en considérant le tableau VI des résultats de PRINCE, que dans cette étude l'Antigène Australie n'est retrouvé au cours des hépatites post-transfusionnelles qu'avec une fréquence de 58 %. Les prélèvements pourtant dans ce cas avaient eu lieu au cours des 15 premiers jours suivant l'apparition de l'ictère. Peut-être était-ce déjà trop tard, l'Antigène Australie ayant déjà disparu ou étant masqué par le taux montant des anticorps ? Peut-être également la méthode employée, d'immunodiffusion en l'occurrence, n'a-t-elle pas été assez sensible pour détecter des taux d'Antigène Australie trop faibles ? Peut-être, enfin, ne s'agissait-il pas d'une hépatite post-transfusionnelle, malgré les antécédents indéniables de transfusion pour tous ces malades. L'hépatite serait alors une hépatite à virus A, de type épidémique, et l'on sait que la transfusion sanguine peut également transmettre

le virus A si le donneur se trouve lui-même en incubation d'une hépatite épidémique, ou s'il existe des porteurs sains de virus A, ce qui reste encore à démontrer.

	Nombre de cas	Antig.Au positifs	Antig.Au + %
<u>Cirrhoses du foie</u>	246	48	19,5 %
<u>Hépatites chroniques</u> :	62	33	53 %
-Hépatite persistante.....	28.....	12	43 %
-Hépatite chronique aggravée.....	21.....	13	62 %
-Hépatite chronique aggravée + cirrhose.....	13.....	8	62 %
<u>Hépatites chroniques</u>	86	32	37 %
(cas communiqués par différents hôpitaux)			
<u>Donneurs de sang</u>	39.700	184	0,46 %
<u>Patients hospitalisés</u>	11.000	198	19,5 %
(sans atteinte hépatique)			

Tableau XII

F.WEWALKA - Vienne -

Résultats de la recherche de l'Antigène Australie par la méthode d'électro-immunodiffusion.

6/ Etudions maintenant la fréquence et le rôle de l'Antigène Australie dans les hépatites de type inflammatoire subaiguës ou chroniques apparemment primitives, qu'elles soient ou non cirrhogènes.

Pour cela, reportons-nous au tableau XII où WEWALKA nous donne la fréquence avec laquelle il a trouvé l'Antigène Australie dans ces affections, par la méthode d'électro-immunodiffusion.

Ici, l'Antigène Australie est mis en évidence avec une fréquence de 19,5% dans les cirrhoses du foie (post-nécrotiques pour la plupart). La cirrhose était ici secondaire à une hépatite virale, plus ou moins ancienne, qui a pu ou non être cliniquement évidente.

L'Antigène Australie dans ces conditions aurait persisté après la maladie ou bien aurait disparu et serait réapparu à l'occasion de rechutes cliniques ou biologiques jusqu'à l'évolution cirrhogène.

Considérons toujours le tableau XII. L'Antigène Australie est retrouvé avec une fréquence de :

-43 % dans les hépatites virales prolongées,

-62 % dans les hépatites désignées sous le terme de "chronic active hepatitis" ou "chronic aggressive hepatitis",

-62% dans les "chronic active hepatitis" avec cirrhose du foie.

WEWALKA note que des résultats similaires ont été obtenus à Göttingen, à Athènes et aux Etats-Unis.

Par contre, en Angleterre et au Danemark, la fréquence de l'Antigène Australie dans ces affections serait beaucoup plus basse.

Il attribue la différence entre les résultats des divers pays :
-non seulement à la différence des techniques et des réactifs utilisés,

-mais encore à la différence de fréquence de l'hépatite sérique dans des régions données, où le virus B serait beaucoup plus répandu.

En Angleterre et au Danemark, cette fréquence serait basse.

WEWALKA pense également que le traitement par les corticoïdes de l'hépatite virale favoriserait la persistance de l'Antigène Australie et la chronicité de l'affection.

:	Corticoïdes	:	Ag SH / Au	:	Ag SH / Au	:
:	pendant la période aiguë de	:	positif	:	négatif	:
:	la maladie	:	après 1 an	:		:
:		:		:		:
:	Oui	:	11	:	2	:
:		:		:		:
:	Non	:	7	:	9	:
:		:	total 29	:		:

Tableau XIII -WEWALKA

Ce tableau montre le nombre de "chronic aggressive hepatitis" persistantes après une hépatite ictérique qui conservent l'Antigène Australie au-delà d'un an, lorsque la maladie a été traitée au moment de sa phase aiguë par les corticoïdes, et lorsqu'il n'y a pas eu de traitement par les corticoïdes.

Nous voyons que nous avons, d'après ce tableau plus de cas Antigène Australie SH positifs après un an lorsqu'il y a eu traitement par les corticoïdes que lorsqu'il n'y en a pas eu.

Notons que, dans de nombreux cas d'hépatite chronique de longue durée, l'Antigène Australie peut devenir négatif, et que parfois

même l'on peut voir se développer des anticorps Anti-Australie, ce qui demeure toutefois l'exception.

Rappelons que dans notre étude (tableau III), sur 5 cas de cirrhoses métaictériques, nous avons mis l'Antigène Australie en évidence 1 fois et l'Anticorps anti-Australie 1 fois.

Notre seul cas d'hépatite virale prolongée corticodépendante, avec rechutes cliniques et biologiques à l'arrêt des corticoïdes, était Antigène Australie positif. L'Antigène Australie persistait même lors des phases de rémission clinique sous corticoïdes.

WEWALKA au cours de son étude mit en évidence un autre fait très intéressant :

-la très grande fréquence de l'Antigène Australie /SH ou de l'Anticorps anti Australie /SH parmi les proches des malades souffrant d'hépatite chronique. Cela signifie que ces sujets porteurs d'hépatite chronique, conservant l'Antigène Australie dans leur sérum, peuvent être des sources de contamination pour leurs proches.

Au total, de cette très intéressante étude de WEWALKA, plusieurs conclusions peuvent être tirées :

- la grande fréquence de l'hépatite sérique dans de nombreux pays,
- la grande fréquence d'hépatite chronique secondaire à l'infection par le virus de l'hépatite sérique,
- le traitement par les corticoïdes, facteur favorisant la persistance du virus,
- la contagion de l'hépatite sérique par contact durable et proche.

II - FREQUENCE DE L'ANTIGENE AUSTRALIE CHEZ DES SUJETS INDEMNES
D'HEPATITE VIRALE.

Données de la littérature.

Comparaison avec nos résultats.

1/ Fréquence de l'Antigène Australie dans des populations africaines.

Populations	Cas testés Nombre	Technique d'Ouchterlony		Technique d'électro- immunodiffusion	
		Ag Au +	%	Ag Au +	%
Sénégal	201	8	4 %	18	9 %
Ouganda	311	6	1,9 %		

Tableau XIV

Tableau de PRINCE montrant la fréquence de l'Antigène Australie dans deux populations africaines (sujets normaux). Notons le pourcentage plus élevé d'Antigène Australie retrouvé par la méthode d'immuno-électrodifffusion.

Populations	Nombre de cas	Ag Au +	%
Afrique du Sud (Boutous)	72	2	2,8 %
Tenzanie	120	1	0,8 %
Ghana	95	9	9,5 %

Tableau XV - Répartition de l'Antigène Australie dans d'autres populations normales d'Afrique, étudiées par BLUMBERG et coll.

Populations	Nbre de cas	Ag Au +	%
Nigeria	792	20	2,5 %
Tanzanie	92	2	2,2 %
Sénégal °	77	4	5,2 %
Antilles °	73	2	2,7 %

Tableau XVI

Ce tableau est extrait d'une thèse récente soutenue le 24 novembre 1970 par Réjane ROUMY. Elle a étudié dans ce tableau et dans le suivant la fréquence de l'Antigène Australie chez 1.034 sujets de race noire dont les sérums conservés à -30° pendant plusieurs années avaient fait l'objet d'études séro-anthropologiques sur la répartition des allotypes des immunoglobulines humaines (système Gm et Inv) au Centre Départemental de Transfusion sanguine de Rouen.

° Sujets sénégalais et antillais, nés Outre-Mer mais vivant en France.

Situation géographique	Tribu	Nbre de cas	Ag Au +	%
NORD		504	14	2,77 %
	Ikere	76	1	
	Itaji	34	0	
OUEST	Ifaki	90	1	
	Egbe	35	0	
	Yoruba	53	4	
	Total	288	6	2 %
TOTAL		792	20	2,5 %

Tableau XVII

Ce tableau montre que la répartition de l'Antigène Australie au Nigeria est homogène.

2/ Fréquence de l'Antigène Australie dans des populations du bassin méditerranéen.

:	:	:	:	:				
:	Population	:	Nombre	:	Ag Au +	:	%	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	Grèce.....	:	857	:	15	:	1,8 %	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	Portugal.....	:	44	:	1	:	2,2 %	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:

Tableau XVIII - BLUMBERG et coll.

Les trois tableaux suivants sont extraits de la thèse de Réjane ROUMY et donnent la fréquence de l'Antigène Australie dans différents pays du bassin méditerranéen : Yougoslavie, Sardaigne, et dans des communautés juives du bassin méditerranéen et d'Europe centrale.

Là encore, les sérums avaient été conservés à - 30°, et testés au Centre départemental de Transfusion de Rouen pour la répartition des allotypes des immunoglobulines humaines.

La méthode employée est celle d'immunodiffusion.

Village	Nombre	Antigène Au +	%
Kocevici.....	135	10	7,4 %
Bljeceoe.....	169	16 °	9,4 %
Biojerac.....	87	1	1,15 %
Ocelvlge.....	185	5	2,7 %
TOTAL.....	576	32	
FREQUENCE MOYENNE.....			5,50 %

Tableau XIX

Fréquence de l'Antigène Australie dans quatre villages de Yougoslavie.

° Sur ces 16 sujets Antigène Australie +, 3 sont frères et soeurs.

Région	Nombre	Ag Au +	%
Cagliani (Sud).....	116	3	2,5 %
Sossari (Nord-Ouest).....	117	1	0,85 %
Nuoro (Est).....	120	1	0,83 %
TOTAL.....	353	5	
FREQUENCE MOYENNE			1,40 %

Tableau XX

Fréquence de l'Antigène Australie dans 3 régions de Sardaigne.

Population juive	Nombre	Ag Au +	%
Iraniens.....	171	1	0,58 %
(Azkhenazim).....	(162)	(0)	(0)
Bucharan.....	34	0	0
Iraqui.....	78	3	3,8 %
Sephardim.....	59	2	3,4 %
Yemenites.....	57	3	5,3 %

Tableau XXI

Ce tableau donne la fréquence d'Antigène Australie + dans diverses communautés juives du bassin méditerranéen et d'Europe Centrale.

Toutes ces communautés juives sont composées de "Juifs du Sud" qui sont dispersés en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, sauf les Azkhenazim qui font partie des Juifs dits "du Nord", principalement d'origine arménoïde.

Donnons encore quelques fréquences de l'Antigène Australie dans d'autres pays du bassin méditerranéen.

Donneurs de sang	Antigène Australie + %
Italie (Turin.....	0,51 %
(Milan.....	1,5 %
Grèce (étude de Hodjiyannis).....	2,9 %

Tableau XXII

Ce tableau donne la fréquence de l'Antigène Australie dans deux autres pays du bassin méditerranéen.

3/ Fréquence de l'Antigène Australie observée dans des populations
d'autres continents.

Le tableau XXIII donne la fréquence de l'Antigène Australie étudiée par BLUMBERG et coll. dans des populations normales de différents continents.

La fréquence de l'Antigène Australie en Afrique, détectée par le même ^{général} au cours de cette étude géographique, a été reportée au tableau XV de ce chapitre.

Continent	Population de	Nombre	Ag Au +	%
Amérique	Alaska.....	394	1	0,3 %
	Pérou.....	89	18	20,2 %
	U.S.A. Noirs.....	607	0	0
	Blancs.....	896	0	0
Asie	Inde.....	127	3	2,4 %
	Israël.....	340	4	1,2 %
	Philippines.....	764	37	4,8 %
	Viet-Nam.....	128	8	6,3 %
Océanie	Australie.....	1.807	38	2,1 %
	Nouvelle-Guinée.....	166	6	3,6 %
	Iles Marshall.....	474	34	7,2 %
	Hawaï.....	43	1	2,3 %

Tableau XXIII

Répartition de l'Antigène Australie dans quelques populations étudiées par BLUMBERG et coll.

Le tableau suivant donne la fréquence de l'Antigène Australie aux Etats-Unis, dans différents centres de transfusion et hôpitaux chez les donneurs de sang, et la fréquence de l'Antigène Australie au Japon.

: Donneurs de sang de :	: Nombre	: Ag Au +	: %	:
: <u>Etats-Unis</u> :	:	:	:	:
: -New-York Blood Center.....	: 55.956	: 58	: 0,1	:
: -Columbia Presbiterium Hos-	:	:	:	:
: pital, New-York.....	: 3.855	: 17	: 0,44	:
:	:	:	:	:
: <u>Japon</u> :	:	:	:	:
: -Tokyo University Hospital...	: 5.239 ^o	: 105	: 2	:
:	:	:	:	:

Tableau XXIV

Ce tableau donne la fréquence de l'Antigène Australie chez des donneurs de sang dans les centres de transfusion de New-York et de Tokyo.

Le fait qu'il s'agisse de donneurs de sang implique que les sérums testés proviennent de sujets de plus de 18 ans et de moins de 60 ans.

On a donc affaire à un éventail de population normale moins large que celui des autres études.

- o La méthode employée à Tokyo était une méthode d'immuno-adhérence.

4/ Fréquence de l'Antigène Australie dans des populations normales d'Europe.

a) A l'Etranger.

Le premier tableau montre la fréquence de l'Antigène-Australie

en Grande-Bretagne. Y. COSSART a testé 1.200 sérums de soldats de l'Armée de l'Air britannique et 2.048 sérums de femmes venues pour un examen pré-natal.

:	:	:	:	:
: Grande-Bretagne	: Nombre	: Ag Au +	: %	:
:	:	:	:	:
: Hommes de l'Armée de l'Air :	:	:	:	:
: britannique.....	: 1.200	: 1	: 0,083	:
:	:	:	:	:
: Femmes enceintes.....	: 2.048	: 3	: 0,14	:
:	:	:	:	:

Tableau XXV

Fréquence de l'Antigène Australie dans des populations normales de Grande-Bretagne.

Le tableau suivant donne la fréquence de l'Antigène Australie dans différents pays d'Europe chez des donneurs de sang.

:	:	:	:	:
: Pays	: Nombre	: Ag Au +	: %	:
:	:	:	:	:
: Hollande.....	: 10.897	: 10	: 0,091	:
: Norvège.....	: 3.162	: 5	: 0,16	:
: Danemark.....	: 4.970	: 2	: 0,04	:
: Belgique.....	: 6.656	: 10	: 0,15	:
: Suisse.....	: 9.152	: 17	: 0,19	:
: Autriche.....	: 39.700	: 184	: 0,46	:

Tableau XXVI

Fréquence de l'Antigène Australie chez des donneurs de sang de six pays d'Europe.

b) En France.

Nous donnons ici la fréquence de l'Antigène Australie parmi les donneurs de sang de trois centres de transfusions parisiens :

- le Centre National de Transfusion Sanguine,
- le Centre Départemental de Transfusion Sanguine,
- le Centre de transfusion de l'hôpital Broussais,

et parmi les donneurs de sang du Centre Départemental de Transfusion de Rouen.

Centre	Nombre	Ag Au +	%
C.N.T.S.....	18.046	75	0,41
C.D.T.S. Paris.....	53.071	123	0,23
Broussais.....	5.969	24	0,40
Total.....	77.086	222	0,28
C.D.T.S. Rouen.....	13.264	20	0,15
	4.278 °	10	0,23

Tableau XXVII

Fréquence de l'Antigène Australie parmi les donneurs de sang, recherchée par la méthode d'immunodiffusion dans trois centres de transfusion parisiens et au centre de transfusion départemental de Rouen.

° La méthode utilisée pour ces sérums est celle d'électro-immunodiffusion.

Le tableau suivant donne le résultat détaillé des recherches de l'Antigène Australie chez les 18.046 donneurs du C.N.T.S. Ceux-ci ont été divisés en deux groupes:

- un premier groupe de 10.200 donneurs sans notion d'ictère dans les antécédents,
- un second groupe de 7.846 donneurs avec notion d'ictère dans les antécédents.

Donneurs	Nombre	Ag Au +	%
Donneurs sans antécédent d'ictère.....	10.200	44	0,43
Donneurs avec antécédent d'ictère.....	7.846	31	0,39
Total.....	18.046	75	0,41

Tableau XXVIII

Fréquence de l'Antigène Australie chez les donneurs du CNTS de Paris, par la méthode d'immunodiffusion, avec antécédent d'ictère et sans antécédent d'ictère.

Il est intéressant de constater que dans le second groupe, celui des donneurs avec ictère dans les antécédents, la fréquence de l'Antigène Australie est moins grande (0,39%) que dans le premier groupe, celui des donneurs sans ictère dans les antécédents (0,43 %).

La fréquence de l'Anticorps anti Australie est également moins

élevée chez les donneurs avec ictère dans les antécédents (0,24%) que chez ceux qui n'ont jamais fait d'ictère (0,40%).

Notons également que dans le second groupe de cette étude, seulement 3 parmi les 31 donneurs avaient eu un ictère au cours des cinq dernières années. Pour les autres, l'ictère était beaucoup plus ancien.

Pour toutes ces raisons, l'équipe du C.N.T.S. pense que l'existence d'un ictère dans les antécédents ne constitue pas un bon critère pour éliminer un sujet du don du sang. Seuls en seraient écartés les volontaires ayant présenté un ictère au cours des deux dernières années et dans les autres cas on pratiquerait la recherche systématique de l'Antigène Australie avec une méthode suffisamment sensible. Les sujets porteurs de l'Antigène Australie sont évidemment exclus du don du sang.

III - FREQUENCE DE L'ANTICORPS ANTI-AUSTRALIE CHEZ DES SUJETS INDEMNES

D'HEPATITE VIRALE.

1/ Fréquence de l'anticorps anti-Australie en Afrique.

BLUMBERG et PRINCE qui ont étudié la fréquence de l'Antigène Australie dans diverses populations d'Afrique Noire ne rapportent pas celle de l'anticorps anti Australie.

Réjane ROUMY qui a étudié dans sa thèse des sérums de sujets noirs, originaires de diverses régions d'Afrique noire, y vivant encore ou non, n'a mis en évidence l'anticorps anti Australie dans aucun de ces sérums.

2/ Fréquence de l'anticorps anti-Australie dans les pays du bassin méditerranéen.

Là encore, nous n'avons pas trouvé de résultats dans la littérature.

Réjane ROUMY, qui a étudié dans sa thèse la fréquence de l'anticorps anti Australie dans certains pays du bassin méditerranéen, Yougoslavie, Sardaigne et dans diverses communautés juives du bassin méditerranéen, n'a mis en évidence l'anticorps anti Australie dans aucun de ces 1.490 sérums; mais on peut se demander si la technique employée était assez sensible: l'électroimmunodiffusion détecte beaucoup moins d'anticorps que la technique d'OUCHTERLONY et il faut veiller à utiliser un réactif antigène faible.

3/ Aux Etats-Unis, nous avons peu de résultats concernant la recherche de l'anticorps anti Australie.

Une étude faite à Bethesda ne met en évidence l'anticorps anti Australie aucune fois sur 1.300 sérums testés (mêmes remarques que ci-dessus).

4/ En fait, la fréquence de l'anticorps anti Australie semble avoir été étudiée surtout dans certains pays d'Europe, parmi les donneurs de sang.

: Pays	: Nombre	: Anticorps anti Au	: %	:
: Hollande.....	: 10.897	: 0	: 0	:
: Norvège.....	: 3.162	: 1	: 0,03	:
: Danemark.....	: 4.491 °	: 12	: 0,27	:
: Belgique.....	: 6.656	: 26	: 0,4	:
:	:	:	:	:

Tableau XXIX

Fréquence de l'anticorps anti Australie déterminée par la méthode d'immunodiffusion parmi les donneurs de sang de 4 pays d'Europe.

° Sérums testés par la méthode d'électroimmunodiffusion.

En France.

Le tableau suivant donne la fréquence de l'anticorps anti Australie trouvée parmi des donneurs de sang des centres de transfusion:

- Centre National de transfusion sanguine de Paris,
- Centre départemental de transfusion sanguine de Paris,
- Centre de transfusion de Broussais,
- Centre Départemental de transfusion sanguine de Rouen.

Centre	Nombre	Anticorps anti Au	%
C.N.T.S.....	18.046	61	0,34
C.D.T.S. (Paris).....	53.071	10	0,019
Hôpital Broussais....	4.772	15	0,31
Total.....	75.889	86	0,11
C.D.T.S. (Rouen).....	16.197	2	0,012
	4.278 °	3	0,07

Tableau XXX

Fréquence de l'anticorps anti Australie chez des donneurs de sang de trois centres de transfusion parisiens et dans un centre de Rouen, déterminée par la méthode d'immunodiffusion.

° sérums testés par la méthode d'électroimmunodiffusion.

DISCUSSION ET COMPARAISON DE CES RESULTATS AVEC LES NOTRES

1) Nous voyons qu'en Afrique Noire, sur une population normale testée par la même méthode d'immunodiffusion, il existe de 2,5 % à 9 % de porteurs sains d'Antigène Australie selon les régions et les tribus observées. En fait, la fréquence de l'Antigène Australie est plus souvent plus proche de 2,5 % que de 9 %.

2) Dans le bassin méditerranéen, nous observons également une proportion relativement élevée de porteurs sains, parmi une population normale testée par la même méthode.

Nous regroupons dans le tableau suivant la fréquence moyenne de l'Antigène Australie dans différents pays du bassin méditerranéen.

:	Pays	:	Antigène Australie + %	:
:	Yougoslavie.....:	:	5,50 %	:
:	Grèce.....:	:	2,9 %	:
:	Italie.....:	:	≈ 1 %	:
:	Sardaigne.....:	:	1,40 %	:
:	Portugal.....:	:	2,2 %	:
:	Communautés juives du bassin	:		:
:	méditerranéen.....:	:	≈ 4. %	:
:	:	:		:

Tableau XXXI

Fréquence de l'Antigène Australie déterminée par la méthode d'Ouchterlony dans des populations saines des pays du bassin méditerranéen.

Rappelons qu'au cours de nos travaux nous avons étudié la fréquence de l'Antigène Australie dans une population saine du Maroc.

Population	Nombre de sujets testés	Antigène Au +	%
Maroc (province du nord- ouest)	425	14	3,29

Tableau XXXII

Si nous comparons nos résultats avec les précédents, nous voyons qu'ils prennent place dans les fréquences moyennes trouvées en Afrique Noire et dans les pays du pourtour méditerranéen.

3) Reportons nous au tableau XXIII de ce chapitre, où sont groupés les résultats des études de BLUMBERG sur des populations saines d'Asie et d'Océanie.

Nous notons que là aussi, dans ces régions, la fréquence des porteurs sains d'Antigène Australie est élevée, puisqu'elle varie entre 2,5 % et 7 %.

4) Comparons maintenant les résultats trouvés dans ces pays à ceux trouvés aux Etats-Unis et dans d'autres pays d'Europe.

Rappelons que les sujets testés, dont les résultats sont groupés dans les tableaux XXIV, XXVI, XXVII et XXVIII sont des donneurs de sang. Ce fait exclut de cette étude les sujets de moins de 18 ans et de plus de 60 ans.

Nous pouvons constater qu'aux Etats-Unis la fréquence des porteurs sains d'Antigène Australie oscille entre 0,1 et 0,4 %, de même que dans les pays d'Europe, hormis ceux du pourtour de la Méditerranée. En France, les résultats sont les mêmes, entre 0,2 et 0,4 %.

Donc, nous pouvons dire que la fréquence de l'Antigène Australie et des porteurs sains d'Antigène Australie est beaucoup plus élevée dans les pays tropicaux, équatoriaux et méditerranéens, que dans les pays septentrionaux.

Nous allons tenter maintenant d'analyser les différents facteurs qui pourraient expliquer la variété des fréquences observées.

ANALYSE DES FACTEURS POUVANT EXPLIQUER LA DIFFERENCE DES FREQUENCES OBSERVEES

1) Facteur d'environnement:

-qui expliquerait la grande fréquence de l'Antigène Australie parmi les membres des équipes d'hémodialyse, le personnel soignant des hôpitaux, les sujets manipulant les produits sanguins et leurs dérivés dans les centres de transfusion sanguine.

-Ce facteur expliquerait également la grande fréquence de l'Antigène Australie dans l'entourage proche d'un porteur sain ayant fait ou non une hépatite dans un passé plus ou moins lointain, ou dans l'entourage d'un malade atteint d'hépatite aiguë ou chronique ou d'une cirrhose, et encore porteur de l'Antigène Australie.

-Ainsi s'expliquerait également la grande fréquence de l'Antigène
Australie parmi les populations pauvres ayant de mauvaises conditions
d'hygiène et d'habitat.

Tous ces facteurs favorisent hautement la possibilité de contamination par contact. Les grandes variations observées d'une région ou d'une tribu à l'autre, par exemple au Nigeria, où la fréquence de l'Antigène Australie va de 2,7 à 9 %, peuvent ne pas être dues uniquement à une plus forte endémicité locale de l'Antigène Australie, mais aussi à une notion de contagion entre personnes de la même famille ou vivant sous le même toit.

Dans le tableau suivant WEWALKA montre les antécédents durant 2 à 6 mois avant l'apparition de l'ictère, de 150 sujets ayant l'Antigène Australie +.

....//....

Dans les antécédents de ces sujets :	Nombre	Ag Au + %
Hospitalisation.....	45	30 %
Contact professionnel avec le sang...	26	17,2 %
Injections.....	26	17,2 %
Tests sanguins.....	14	9,3 %
Contact avec la maladie (dans la famille).....	8	5,3 %
Intervention chirurgicale.....	19	12,6 %
Transfusion sanguine.....	22	14,6 %
Médecins.....	7	
Nurses.....	10	
Personnel laboratoire.....	9	
Antécédents inconnus.....	31	20,6 %

Tableau XXXIII

Ce tableau illustre bien le rôle joué par l'environnement, puisque tous ces sujets ont été en contact possible, plus ou moins intense et prolongé, avec l'Antigène Australie.

Bien sûr, il convient de considérer à part les sujets ayant subi une intervention chirurgicale, donc ayant reçu des injections, et ceux ayant reçu des transfusions, car dans ces différents cas il y a une certaine probabilité pour qu'il y ait eu une inoculation directe de l'Antigène Australie.

Nous voyons que l'hospitalisation et le contact professionnel

avec les produits sanguins jouent un grand rôle dans la contamination par l'Antigène Australie.

Du facteur environnement, nous passons insensiblement au facteur géographique qui semble être le résultat de la conjugaison de plusieurs facteurs :

-un facteur environnement:

.conditions sanitaires et hygiène,

.mode de vie et d'habitat,

-un facteur génétique possible, que nous développerons plus loin,

-et peut-être d'autres facteurs dont le rôle hypothétique reste à démontrer:

.rôle du climat,

.rôle des piqûres d'insectes,

.rôle de pratiques tribales, scarifications, barbier etc...

2) Facteur génétique,

qui peut être supposé devant la fréquence des porteurs de l'Antigène Australie plus grande :

-parmi des enfants mongoliens que parmi d'autres enfants débiles mentaux vivant dans les mêmes institutions,

-dans certaines populations que dans d'autres vivant dans le même environnement,

-dans un même groupe familial.

Une étude de ce facteur génétique a été faite récemment à l'Institut de Génétique médicale de Turin. La conclusion de cette étude est qu'il semble en effet bien exister une prédisposition génétique dans la répartition des porteurs de l'Antigène Australie, qui n'obéirait pas aux seules lois de MENDEL. Mais la part exacte du terrain et celle de l'environnement n'est pas encore clairement déterminée.

3) Facteur climatique.

Le facteur géographique est fonction plus des conditions d'hygiène et du niveau de vie que des conditions climatiques. Certes, on peut envisager le rôle éventuel des moustiques et des piqûres d'insectes. Mais on sait que dans un même pays, comme la Grèce (T.MANDALAKI) des sujets soumis au même climat peuvent avoir 4 fois plus souvent l'Antigène Australie lorsqu'ils appartiennent aux couches les plus simples de la société, par rapport aux classes aisées (dans l'armée grecque, cet auteur a en effet trouvé 0,8% d'Antigène Australie chez les officiers, et 3,8% chez les hommes de troupe !)

DISCUSSION DE LA FREQUENCE DE L'ANTICORPS ANTI-AUSTRALIE

La fréquence de l'anticorps anti-Australie apparaît plus élevée au Maroc que dans les pays européens. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'on y trouve l'Antigène Australie également avec une plus grande fréquence.

Cependant, la détection de cet anticorps anti-Australie pose des problèmes dans tous les pays.

On ne trouve presque jamais d'anticorps précipitants chez les sujets convalescents ou guéris d'hépatite Antigène Australie positive au cours de la période ictérique, surtout s'il s'agit d'hépatite sans antécédents de transfusion.

On pense qu'il y aurait peut-être formation de complexes antigène-anticorps circulants empêchant la précipitation des anticorps.

Par contre, les porteurs d'anticorps se rencontrent parmi les membres du personnel infirmier, médical ou technique des Centres de transfusion et d'Hémodialyse, et surtout parmi les sujets polytransfusés, hémophiles et porteurs d'anémie.

On voit qu'il s'agit de sujets ayant été en contact de façon répétée avec de petites quantités de virus.

De même, on ne sait pas très bien pourquoi certains sujets soumis à la contamination par l'Antigène Australie développent une hépatite Antigène Australie positive, alors que d'autres ne présentent pas

d'hépatite clinique ni biologique, mais par contre développent par la suite l'anticorps anti-HAstralie.

C O N C L U S I O N S

Nous avons donc, au cours de notre étude, détecté l'Antigène Australie et l'anticorps correspondant avec une fréquence relativement élevée. Ce fait n'est pas pour nous surprendre car cette fréquence est tout à fait comparable à celles trouvées dans les pays du bassin méditerranéen et des régions tropicales. Elle est également très supérieure à celles de la France, des pays européens à haut niveau de vie et des Etats-Unis.

Nous constatons qu'au Maroc se trouvent réunies plusieurs conditions qui peuvent favoriser la contamination par l'antigène Australie et expliquent que l'on y trouve une proportion de porteurs sains plus grande que dans certains autres pays.

Ces conditions sont les suivantes :

- Conditions d'hygiène et sanitaires précaires,
- Familles très nombreuses vivant dans un espace réduit,
- Mode d'habitat très groupé,
- Pratiques tribales encore fréquentes : tatouages, scarifications, etc...
- Stérilisation des aiguilles et des seringues pas toujours adéquate.

Matériel d'injection réutilisable.

-Instruments de barbier pas nettoyés.

-Peut-être pourrait-on envisager aussi un rôle joué par les moustiques, les puces et autres insectes hématophages dans la transmission de l'Antigène Australie ?

Nous avons soulevé le problème non encore résolu d'une sensibilité à l'Antigène Australie d'ordre génétique.

Pour conclure, nous insisterons donc :

- 1°) Sur l'importance du virus de l'hépatite en Afrique du Nord,
- 2°) Sur l'impossibilité en pratique de distinguer le virus A et le virus B, tous deux de grande fréquence, sinon par la mise en évidence de l'Antigène Australie.

D'où l'intérêt très grand de rechercher systématiquement l'Antigène Australie par les méthodes les plus sensibles :

- pour rattacher au virus B une hépatite,
 - pour faire le diagnostic des formes anictériques,
 - pour faire le diagnostic étiologique d'une hépatite chronique,
 - pour détecter les porteurs sains et en particulier pour les écarter du don du sang.
-

Lu et approuvé

Le Président de Thèse :

Professeur A. CORNET

Lu et approuvé

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Necker-Enfants-Malades:

Professeur P. FREZAL

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALTER H.J. and BLUMBERG B.S. : Further studies on a "new" human isopropocipitin system (Australia antigen).
Blood, 27, 297, 1966.
- 2 - BAYER M.E., BLUMBERG B.S. and WERNER B. : Particles associated with Australia antigen in sera of patients with leukaemia. Down's syndrome and hepatitis.
Nature, Lond. 218, 1057-1059, 1968
- 3 - BLUMBERG B.S., ALTER H.J. and VINICH S. : A "new" antigen in leukemia sera.
J. Amer. Med. Ass. 191, 541, 1965.
- 4 - BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I. and LONDON W.T. : Australia antigen and hepatitis.
J. Amer. Med. Ass. 207, 1895, 1969.
- 5 - BLUMBERG B.S., GERSTLEY B.J.S., HUNGERFORD D.A., LONDON T.W. and SUTNICK A.I. : A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis.
Ann. Intern. Med., 66, 924, 1967
- 6 - BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I. and LONDON W.Y. : Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen.
Bull. N.Y. Acad. Med. 44, 1566, 1968.
- 7 - CARBONARA A.O., TRINCHIERI G., BEDARIDA G. and FILIPPI G. : A caucasian population with a high frequency of Au "carriers": genetic analysis of the condition.
Vox. Sang. 19, 288, 1970.
- 8 - DEINHARDT F., HOLMES A.W., WOLFE L. and JUNGE U. : Transmission of viral hepatitis to nonhuman primates.
Vox Sang. 19, 261, 1970

- 9 - GILES J.P., Mc COLLUM R.W., BERNDTSON L.W. jr and KRUGMAN S. : Viral hepatitis relation to Australia/SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain. New Engl. J. Med. 281, 119, 1969.

- 10 - GOCKE D.J. and HOWE C. : Rapide detection of Australia antigen by counter-immunoelectrophoresis. J. Immunol. 104, 1031-1032, 1970

- 11 - GOCKE D.J. and KAVEY N.B. : Hepatitis antigen : correlation with disease and infectivity of blood donors. Lancet ii : 1055-1057, 1969.

- 12 - KRECH U., SONNABEND W. and JUNG M. : The age distribution of hepatitis-associated antigen (HAA) in Switzerland. Vox. Sang. 19, 391, 1970.

- 13 - LESKI M., GRIVAUX C. and COUROUCE-PAUTY A.M. : Australia antigen in hemodialysis and renal transplantation units. Vox Sang. 19, 359, 1970.

- 14 - LEVENE C. and BLUMBERG B.S. : Additional specificities of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers. Nature, 221, 195, 1969.

- 15 - LOUS P., SKINHØJ P. and OLESEN H. : HAA-antigen determination in 12.000 patients in a general Copenhagen hospital. Vox Sang. 19, 379, 1970.

- 16 - MILLMAN I., ZAVATONE V., GERSTLEY B.J.S. and BLUMBERG B.S. : Australia antigen in the nuclei of liver cells of patients with viral hepatitis by the fluorescent antibody technique. Nature, 222, 181, 1969.

- 17 - NORDENFELT E., KAIJ K. and URSING B. : Presence and persistence of Australia antigen among drug addicts. Vox Sang. 19, 371, 1970

- 18 - OKOCHI K., MAYUMI M., HAGUINO Y. and SAITO N. : Evaluation of frequency of Australia antigen in blood donors of Tokyo by means of immune adherence hemagglutination technique.
Vox Sang, 19, 332, 1970

- 19 - PESENDORFER F., KRASSNITZKY O., und WEWALKA F. : Immunelektrophoretischer Nachweis von "Hepatitis-associated antigen" (Au/SH-antigen).
Klin. Wschr. 48, 58-59, 1970

- 20 - PRINCE A.M. : An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis.
Proc. Nat. Acad. Sc. 60, 814, 1968

- 21 - PRINCE A.M. : Immunologic distinction between I.H. and S.H.
New Engl. J. Med. 281, 163, 1969.

- 22 - PRINCE A.M. : The high voltage immunoelectroosmophoretic (IEOP) technique for detection of SH antigen : application to blood donor screening and to study of liver disease.
Vox Sang. 19, 205, 1970.

- 23 - RITTNER Ch. SCHWINGER E., STOCKHAUSEN F.G. and DUFKOVA J. : Studies in Down's syndrome, I Genetic predisposition to become a carrier of the Au/SH antigen ?
Vox Sang. 19, 280, 1970

- 24 - ROUMY R. : Problèmes posés par la détection de l'Antigène Australie dans les établissements de transfusion sanguine; sa fréquence dans différentes populations.
Thèse de Doctorat en Médecine, 24.XI.1970

- 25 - SHULMAN N.R. and BARKER L.F. : Virus-like antigen, antibody; and antigen-antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation.
Science 165, 304-306, 1969.

- 26 - SHULMAN N.R., HIRSCHMAN R.J. and BARKER L.F. : Viral hepatitis.
Ann. Intern. Med. 72, 257, 1970.

- 27 - SOULIER J.P., COUROUCE-PAUTY A.M. et BENAMON-DJIANE D. : Recherche de l'antigène Australie et de l'anticorps correspondant.
Presse Méd. 78, 487-490, 1970.
- 28 - SOULIER J.P., COUROUCE-PAUTY A.M. and BENAMON-DJIANE D. : Study of the Australia antigen and of the corresponding antibody in blood donors in Paris.
Vox Sang 19, 345-351, 1970
- 29 - TREPO Ch. and THIVOLET J. : Hepatitis associated antigen and periarteritis nodosa (PAN).
Vox Sang, 19, 410, 1970
- 30 - VYAS G. : Hemagglutination assay for antigen and antibody associated with viral hepatitis.
Science (in press).
- 31 - WALSH J.H., YALOW R.S. and BERSON S.A. : Detection of Australia antigen and antibody by means of radioimmunoassay techniques.
J. Infect. Dis. 121, 550-554, 1970.
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I - HISTORIQUE.....	4
CHAPITRE II - METHODES D'ETUDES - MATERIEL.....	11
-Méthodes.....	11
-Matériel et méthodes.....	17
CHAPITRE III - RESULTATS DE LA PRESENTE ETUDE....	20
CHAPITRE IV - DONNEES DE LA LITTERATURE - COMPARAISON AVEC NOS RESULTATS - DISCUSSION -	34
I- Fréquence de l'Antigène-Austra- lie dans les hépatites.....	34
II- Fréquence de l'Antigène Austra- lie chez des sujets indemnes d'hépatite virale.....	51
III- Fréquence de l'Anticorps anti- Australie chez des sujets indem- nes d'hépatite virale.....	61
Discussion et comparaison de ces résultats avec les nôtres.....	65
Analyse des facteurs pouvant expli- quer la différence des fréquen- ces observées.....	67

	Pages
Discussion de la présence d'anticorps....	72
CONCLUSION.....	74
BIBLIOGRAPHIE.....	76
TABLE DES MATIERES.....	80
